

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alzepezil, 10 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda 10 mg tabletka powlekana zawiera 10 mg chlorowodoru donepezylu (jednowodnego), co odpowiada 9,12 donepezylu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe lub prawie białe, bez zapachu lub prawie bez zapachu, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z napisem E 382 po jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Alzepezil jest wskazany w objawowym leczeniu łagodnej lub średnio nasilonej postaci otępienia w chorobie Alzheimera.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

*Dorośli /pacjenci w podeszłym wieku*

Leczenie rozpoczyna się od dawki 5 mg donepezylu chlorowodoru na dobę. Dawkę 5 mg na dobę należy stosować co najmniej przez miesiąc, co pozwoli na najwcześniejszą kliniczną ocenę skuteczności leczenia i osiągnięcie stanu stacjonarnego stężenia chlorowodoru donepezylu. Po ocenie skuteczności po pierwszym miesiącu leczenia dawką 5 mg na dobę, dawkę leku Alzepezil można zwiększyć do 10 mg na dobę. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 10 mg. Dawki większe niż 10 mg na dobę nie były oceniane w badaniach klinicznych.

Dawkowanie niemożliwe do uzyskania po zastosowaniu produktu o tej mocy można uzyskać stosując inne dostępne moce tego produktu.

Leczenie powinno być rozpoczęte i kontrolowane przez lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu choroby Alzheimera. Rozpoznanie powinno być postawione zgodnie z zatwierdzonymi wytycznymi (np. DSM IV, ICD 10). Leczenie donepezylem można rozpocząć tylko wówczas, jeśli pacjent ma opiekuna, który będzie regularnie kontrolować przyjmowanie leku przez pacjenta. Leczenie podtrzymujące można prowadzić tak długo, jak długo pacjent odnosi z niego

korzystać. Z tego względu należy regularnie oceniać skuteczność kliniczną donepezylu. Gdy nie ma oznak korzyści klinicznych, należy rozważyć przerwanie leczenia. Nie można przewidzieć indywidualnej odpowiedzi na donepezyl.

Po przerwaniu leczenia obserwuje się stopniowe zanikanie korzystnych efektów działania leku Alzepezil. Nie stwierdzono efektu z odbicia po nagłym odstawieniu leczenia.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.4)*

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek można stosować podobny schemat dawkowania, ponieważ stan nerek nie wpływa na klirens chlorowodorku donepezylu.

##### *Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2)*

Ze względu na możliwość zwiększonej ekspozycji na lek u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, zwiększanie dawki powinno odbywać się zgodnie z indywidualną tolerancją pacjenta. Brak danych odnośnie stosowania leku u chorych z ciężką niewydolnością wątroby.

#### Dzieci i młodzież

Alzepezil nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

#### Posób podawania

Podanie doustne.

Chlorowodorek donepezylu należy przyjmować doustnie, wieczorem, tuż przed udaniem się na spoczynek.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Alzepezil jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną, pochodne piperydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Nie ustalono jeszcze skuteczności donepezylu u pacjentów z zaawansowaną chorobą Alzheimera, innymi rodzajami demencji, czy innymi rodzajami zaburzeń pamięci (np. zaburzeń poznawczych związanych z wiekiem).

#### *Znieczulenie*

Alzepezil jako inhibitor cholinesterazy może podczas znieczulenia nasilać zwiotczenie mięśni wywołane sukcynylocholiną lub jej pochodnymi.

#### *Choroby układu sercowo-naczyniowego*

Ze względu na swoje działanie farmakologiczne inhibitory cholinesterazy mogą wywierać działanie wago-toniczne na częstość akcji serca (np. bradykardia). To działanie może być szczególnie istotne u pacjentów z zespołem chorego węzła zatokowego lub innymi nadkomorowymi zaburzeniami przewodzenia, takimi jak blok zatokowo-przedsionkowy lub przedsionkowo-komorowy. Istnieją doniesienia o omdleniach i drgawkach. U takich pacjentów należy brać pod uwagę możliwość bloku sercowego lub zahamowań zatokowych.

#### *Choroby przewodu pokarmowego*

Pacjenci z grup zwiększonego ryzyka rozwoju choroby wrzodowej, tzn. osoby z chorobą wrzodową w wywiadzie lub leczone obecnie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) powinny być monitorowane pod kątem ewentualnych objawów. Badania kliniczne z zastosowaniem donepezylu nie

wykazały jednak wzrostu częstości występowania wrzodów trawiennych ani krwawień z przewodu pokarmowego w porównaniu do placebo.

#### *Choroby układu moczowo-płciowego*

Chociaż nie obserwowano tego w badaniach klinicznych donepezylu, cholinomimetyki mogą hamować odpływ moczu z pęcherza.

#### *Choroby neurologiczne*

Uważa się, że cholinomimetyki mogą powodować uogólnione drgawki, jednakże napady drgawkowe mogą być też przejawem choroby Alzheimer'a.

Cholinomimetyki mogą też nasilać lub wywoływać objawy pozapiramidowe.

Złośliwy Zespół Neuroleptyczny (NMS): potencjalnie zagrażający życiu stan objawiający się hipertermią, sztywnością mięśni, labilnością autonomicznego układu nerwowego, zaburzeniami świadomości i podwyższonym poziomem kinazy fosfokreatynowej w surowicy. Bardzo rzadko opisywano jego występowanie w związku z podawaniem donepezylu, przede wszystkim u pacjentów otrzymujących równocześnie leki przeciwpsychotyczne. Dodatkowymi objawami NMS mogą być mioglobinuria (towarzysząca rhabdomyolizie) i ostra niewydolność nerek.

Jeśli u pacjenta wystąpią podmiotowe i przedmiotowe objawy wskazujące na NMS albo wysoka gorączka o niewyjaśnionej przyczynie, bez dodatkowych klinicznych przejawów tego zespołu, należy przerwać leczenie.

#### *Choroby układu oddechowego*

Ze względu na działanie cholinomimetyczne inhibitory cholinesterazy należy stosować ostrożnie u pacjentów z astmą lub obturacyjną chorobą płuc w wywiadzie.

Należy unikać podawania chlorowodorku donepezylu jednocześnie z innymi inhibitorami acetylocholinesterazy, agonistami lub antagonistami układu cholinergicznego.

#### *Ciężka niewydolność wątroby*

Brak danych dotyczących stosowania leku u chorych z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

#### *Umieralność ogólna w badaniach klinicznych nad otępieniem naczyniopochodnym*

Przeprowadzono trzy badania kliniczne trwające 6 miesięcy. Badano w nich osoby spełniające kryteria NINDS-AIREN świadczące o prawdopodobnym lub możliwym występowaniu otępienia naczynioruchowego (VaD). Kryteria NINDS-AIREN stosuje się do identyfikacji pacjentów, u których demencja wydaje się mieć podłoże wyłącznie naczyniowe oraz do wykluczenia pacjentów z chorobą Alzheimer'a.

W pierwszym badaniu umieralność ogólna wynosiła odpowiednio 1,0% (2/198) wśród pacjentów leczonych chlorowodorkiem donepezylu w dawce 5 mg na dobę, 2,4% (5/206) wśród pacjentów leczonych chlorowodorkiem donepezylu w dawce 10 mg na dobę oraz 3,5% (7/199) wśród pacjentów, którym podawano placebo. W drugim badaniu umieralność ogólna wynosiła odpowiednio 1,9% (4/208) wśród pacjentów leczonych chlorowodorkiem donepezylu w dawce 5 mg na dobę, 1,4% (3/215) wśród pacjentów leczonych chlorowodorkiem donepezylu w dawce 10 mg na dobę oraz 0,5% (1/193) wśród pacjentów, którym podawano placebo. W trzecim badaniu umieralność ogólna wynosiła odpowiednio 1,7% (11/648) wśród pacjentów leczonych chlorowodorkiem donepezylu w dawce 5 mg na dobę oraz 0% (0/326) wśród pacjentów, którym podawano placebo.

Umieralność ogólna w tych trzech badaniach VaD w grupie leczonej chlorowodorkiem donepezylu była liczbowo wyższa (i wynosiła 1,7%) niż w grupie, której podawano placebo (1,1%), jakkolwiek różnica ta nie jest istotna statystycznie. Większość zgonów u pacjentów przyjmujących albo chlorowodorek donepezylu, albo placebo wydaje się wynikać z różnych przyczyn o podłożu naczyniowym, czego można było się spodziewać w takiej populacji osób w podeszłym wieku z chorobami naczyniowymi. Analiza wszystkich ciężkich incydentów naczyniowych zakończonych zgonem, jak i nie zakończonych zgonem, nie wykazała różnic w częstości ich występowania w grupie przyjmującej chlorowodorek donepezylu w porównaniu z grupą przyjmującą placebo.

W zestawieniu badań dotyczących choroby Alzheimera (n = 4146) oraz badań obejmujących chorobę Alzheimera i otępienie naczyniopochodne (całkowita liczba pacjentów = 6888) umieralność ogólna w grupie przyjmującej placebo była liczbowo wyższa niż w grupie przyjmującej chlorowodorek donepezylu.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Chlorowodorek donepezylu ani jego metabolity nie hamują u ludzi metabolizmu teofiliny, warfaryny, cymetydyny ani digoksyny. Metabolizm chlorowodoru donepezylu nie zmienia się pod wpływem jednoczesnego podawania digoksyny ani cymetydyny.

Badania *in vitro* wykazały, że w metabolizmie donepezylu biorą udział izoenzymy cytochromu P450: 3A4 i, w mniejszym stopniu, 2D6. Badania interakcji *in vitro* wykazują, że ketokonazol i chinidyna, inhibitory – odpowiednio – CYP3A4 i 2D6, hamują metabolizm donepezylu. Z tego względu te i inne inhibitory CYP3A4, takie jak itrakonazol czy erytromycyna, oraz inhibitory CYP2D6, takie jak fluoksetyna, mogą hamować metabolizm donepezylu. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników ketokonazol zwiększał średnie stężenia donepezylu o około 30%. Induktory enzymatyczne, takie jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina i alkohol mogą zmniejszać stężenie donepezylu. Ponieważ stopień działania hamującego oraz pobudzającego nie jest znany, należy zachować ostrożność stosując takie skojarzenia leków.

Chlorowodorek donepezylu może wchodzić w interakcję z lekami o działaniu cholinolitycznym. Istnieje też możliwość synergistycznego działania podczas jednoczesnego podawania takich leków jak suksynylocholina, inne leki hamujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe, agoniści cholinergiczni lub leki beta-adrenolityczne wpływające na układ przewodzący serca.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania donepezylu u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano działania teratogennego, ale wykazano toksyczność okołoporodową (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Alzepezil nie powinien być stosowany w ciąży, jeśli nie jest to absolutnie konieczne.

##### Karmienie piersią

Donepezyl przenika do mleka szczurów. Nie jest wiadome, czy donepezyl przenika do mleka ludzkiego, nie prowadzono również badań z udziałem kobiet karmiących piersią. Z tego powodu kobiety przyjmujące donepezyl nie powinny karmić piersią.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Alzepezil ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Demencja może upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ponadto, donepezyl może wywoływać zmęczenie, zawroty głowy i skurcze mięśni, zwykle podczas rozpoczynania leczenia lub zwiększania dawki.

Lekarz prowadzący powinien rutynowo oceniać zdolność pacjentów leczonych donepezylem do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie skomplikowanych maszyn i urządzeń.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane częściej niż jako jednostkowe przypadki, pogrupowane narządami i układami oraz według częstości występowania. Częstości występowania określono jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), nieznana (nie można ustalić częstości na podstawie dostępnych danych).

| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b>            | <b>Bardzo często</b> | <b>Często</b>                                                                         | <b>Niezbyt często</b>                                                                            | <b>Rzadko</b>                                              | <b>Bardzo rzadko</b>           |
|---------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                |                      | Przeziębienie                                                                         |                                                                                                  |                                                            |                                |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania               |                      | Anoreksja                                                                             |                                                                                                  |                                                            |                                |
| Zaburzenia psychiczne                             |                      | Halucynacje**<br>Pobudzenie**<br>Zachowania agresywne *<br>Nietypowe sny i koszmary** |                                                                                                  |                                                            |                                |
| Zaburzenia układu nerwowego                       |                      | Omdlenia*<br>Zawroty głowy<br>Bezsenna                                                | Drgawki*                                                                                         | Objawy pozapiramidowe                                      | Złośliwy zespół neuroleptyczny |
| Zaburzenia serca                                  |                      |                                                                                       | Bradykardia                                                                                      | Blok zatokowo-przedsionkowy<br>Blok przedsionkowo-komorowy |                                |
| Zaburzenia żołądka i jelit                        | Biegunka<br>Nudności | Wymioty<br>Zaburzenia gastryczne                                                      | Krwawienia z przewodu pokarmowego<br>Wrzody żołądka i dwunastnicy<br>Nadmierne wydzielanie śliny |                                                            |                                |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych              |                      |                                                                                       |                                                                                                  | Zaburzenia czynności wątroby, w tym zapalenie wątroby***   |                                |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              |                      | Wysypka<br>Świąd                                                                      |                                                                                                  |                                                            |                                |
|                                                   |                      |                                                                                       |                                                                                                  |                                                            |                                |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej |                      | Skurcze mięśni                                                                        |                                                                                                  |                                                            |                                |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 |                      | Nietrzymanie moczu                                                                    |                                                                                                  |                                                            |                                |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Ból głowy            | Znużenie<br>Ból                                                                       |                                                                                                  |                                                            |                                |
| Badania diagnostyczne                             |                      |                                                                                       | Niewielki wzrost stężenia mięśniowej kinazy                                                      |                                                            |                                |

|                                                 |  |         |                           |  |  |
|-------------------------------------------------|--|---------|---------------------------|--|--|
|                                                 |  |         | kreatynowej<br>w surowicy |  |  |
| Urazy, zatrucia i<br>powikłania po<br>zabiegach |  | Wypadki |                           |  |  |

\* w badaniu pacjentów po omdleniach lub drgawkach należy brać pod uwagę możliwość bloku sercowego lub zahamowani zatokowych (patrz punkt 4.4).

\*\* halucynacje, podniecenie i zachowania agresywne ustępowały po zmniejszeniu dawki lub zaprzestaniu leczenia.

\*\*\* w przypadkach niewyjaśnionej niewydolności wątroby należy rozważyć odstawienie produktu Alzepezil.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Szacowana średnia dawka śmiertelna chlorowodorku donepezylu oznaczona po jednokrotnym doustnym podaniu dawki wynosi u myszy 45 mg/kg, a u szczurów 32 mg/kg lub odpowiednio około 225-krotność i 160-krotność maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg na dobę. U zwierząt obserwowano zależne od dawki objawy pobudzenia cholinergicznego. Obejmowały one: zmniejszenie spontanicznej ruchliwości, leżenie na brzuchu, chwiejny chód, łzawienie, drgawki kloniczne, zapaść oddechową, ślinienie, zwężenie źrenic, drżenie pęczkowe mięśni oraz obniżenie temperatury ciała.

Przedawkowanie inhibitorów cholinesterazy może doprowadzić do przełomu cholinergicznego charakteryzującego się silnymi nudnościami, wymiotami, ślinieniem, poceniem, bradykardią, niedociśnieniem, zapaścią oddechową, omdleniem i drgawkami. Może dojść do narastającego osłabienia mięśni, które – jeśli obejmie mięśnie oddechowe, może być przyczyną śmierci.

Jak w każdym przypadku przedawkowania należy wdrożyć leczenie podtrzymujące. Jako antidotum na przedawkowanie produktu Alzepezil można podać leki przeciwocholinergiczne - aminy trzeciorzędowe, takie jak atropina. Zaleca się dożylnie podawanie siarczanu atropiny: początkowo w dawce 1 mg do 2 mg dożylnie, a następnie w zależności od reakcji klinicznej. W przypadku innych cholinomimetyków opisywano atypowe zmiany ciśnienia i częstości pracy serca, jeśli były podawane jednocześnie z czwartorzędownymi lekami przeciwocholinergicznymi, takimi jak glikopirołan.

Możliwość usunięcia chlorowodorku donepezylu i (lub) jego metabolitów drogą dializy (hemodializy, dializy otrzewnowej lub hemofiltracji) nie jest znana.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Psychoanaleptyki, leki przeciw otępieniu, inhibitory cholinesterazy, kod ATC: N06DA02

#### Mechanizm działania

Chlorowodorek donepezylu jest wybiórczym i odwracalnym inhibitorem acetylocholinesterazy, głównego enzymu rozkładającego cholinesterazę w mózgu. *In vitro* chlorowodorek donepezylu jest ponad 1000 razy silniejszym inhibitorem tego enzymu niż butylocholinesteraza, enzym obecny głównie poza ośrodkowym układem nerwowym.

#### Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych u pacjentów z chorobą Alzheimera, podawanie chlorowodoru donepezylu raz dziennie w dawce 5 mg lub 10 mg prowadziło do hamowania aktywności acetylocholinesterazy (mierzonej w błonie erytrocytów) w stanie stacjonarnym odpowiednio o 63,6 % i o 77,3%, jeśli pomiaru dokonywano po podaniu leku. Wykazano, że hamowanie acetylocholinesterazy (AChE) w krwinkach czerwonych przez chlorowodorek donepezylu jest skorelowane ze zmianami w ADAS-cog, czulej skali mierzącej wybrane parametry aktywności poznawczej. Wpływ chlorowodoru donepezylu na zmianę przebiegu podłoża neuropatologicznego nie był badany. Z tego względu nie można uważać, że chlorowodorek donepezylu ma jakikolwiek wpływ na postęp choroby.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność leczenia donepezylem była badana w czterech badaniach kontrolowanych placebo, 2 badaniach trwających po 6 miesięcy oraz 2 badaniach trwających rok.

W sześciomiesięcznym badaniu po zakończeniu leczenia donepezylem przeprowadzono analizę z zastosowaniem trzech metod oceny skuteczności: skali ADAS-cog (miara zdolności poznawczych), skali CIBIC - Clinician Interview Based Impression of Change with Caregiver Input (skala wrażenia zmiany oparta na klinicznym wywiadzie uwzględniającym ocenę opiekuna – służy do oceny ogólnego funkcjonowania) oraz Activities of Daily Living Subscale of the Clinical Dementia Rating Scale (Podskala Codziennych Czynności Klinicznej Skali Oceny Otepienia – mierząca zdolność do samodzielnego funkcjonowania w życiu społecznym i rodzinnym oraz oceniająca zainteresowania i możliwość samodzielnego funkcjonowania).

Pacjenci, którzy spełniają wymienione poniżej kryteria, zostali zaliczeni do grupy odpowiadających na leczenie.

Odpowiedź na leczenie = poprawa o co najmniej 4 punkty w skali ADAS-Cog. i brak pogorszenia w skali CIBIC, i brak pogorszenia w Activities of Daily Living Schedule of the Clinical Dementia Rating Scale.

|                                        | % pacjentów odpowiadających na leczenie |                               |
|----------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|
|                                        | Populacja leczona<br>n = 365            | Populacja oceniana<br>n = 352 |
| Grupa placebo                          | 10%                                     | 10%                           |
| Grupa donepezylu<br>chlorowodoru 5 mg  | 18%*                                    | 18%*                          |
| Grupa donepezylu<br>chlorowodoru 10 mg | 21%*                                    | 22%**                         |

\* p<0,05

\*\* p<0,01

Chlorowodorek donepezylu zależnie od dawki statystycznie znamienne zwiększa odsetek pacjentów ocenianych jako pozytywnie odpowiadających na leczenie.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Maksymalne stężenia leku w osoczu obserwowano po około 3 do 4 godzinach od podania doustnego. Stężenia w osoczu oraz pole pod krzywą zwiększają się proporcjonalnie do dawki. Końcowy okres półtrwania wynosi około 70 godzin, dlatego wielokrotne podawanie pojedynczych dawek dobowych prowadzi do stopniowego osiągnięcia stanu stacjonarnego. Stan stacjonarny osiągany jest w ciągu 3 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Po osiągnięciu stanu stacjonarnego stężenia chlorowodoru donepezylu i właściwości farmakodynamiczne leku wykazują jedynie niewielkie wahania w ciągu doby.

Pokarm nie wpływa na wchłanianie chlorowodoru donepezylu.

### Dystrybucja

Chlorowodorek donepezylu w około 95% wiąże się białkami osocza. Stopień wiązania czynnego metabolitu, 6-O-dezmetyldonepezylu, jest nieznany. Dystrybucja chlorowodoru donepezylu do różnych tkanek ciała nie była szczegółowo badana. Jednakże w badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników płci męskiej, po 24 godzinach od jednorazowego podania 5 mg chlorowodoru donepezylu znaczonego węglem  $^{14}\text{C}$ , około 28% znakowanego promieniotwórczo związku pozostało niewydalone. Świadczy to o tym, że chlorowodorek donepezylu i(lub) jego metabolity mogą utrzymywać się w organizmie przez ponad 10 dni.

### Metabolizm

Chlorowodorek donepezylu jest wydalany zarówno z moczem w postaci niezmienionej, jak i metabolizowany przez enzymy cytochromu P450 do wielu metabolitów, z których nie wszystkie zostały zidentyfikowane. Po jednokrotnym podaniu dawki 5 mg chlorowodoru donepezylu znaczonego węglem  $^{14}\text{C}$ , poziom radioaktywności w osoczu, wyrażony jako procent podanej dawki, był obecny głównie w postaci niezmienionej, jako chlorowodorek donepezylu (30%), 6-O-dezmetyldonepezylu (11% - jedyny metabolit wykazujący aktywność zbliżoną do chlorowodoru donepezylu), cis-N-tlenek donepezylu (9%), 5-O-dezmetyldonepezylu (7%) i glukuronid 5-O-dezmetyldonepezylu (3%).

### Eliminacja

Około 57% całkowitej podanej radioaktywności stwierdzono w moczu (17% jako niezmieniony donepezyl) a 14,5% w kale, co sugeruje biotransformację i wydalanie z moczem jako główne drogi eliminacji. Brak danych wskazujących na krążenie wrotne jelitowo-wątrobowe chlorowodoru donepezylu i(lub) któregośkolwiek z jego metabolitów.

Stężenie donepezylu w osoczu zmniejsza się wraz z okresem półtrwania wynoszącym około 70 godzin.

Płeć, rasa i palenie tytoniu w wywiadzie nie mają klinicznie istotnego wpływu na stężenia chlorowodoru donepezylu w osoczu. Nie prowadzono badań nad farmakokinetyką donepezylu u zdrowych osób w podeszłym wieku ani u pacjentów z chorobą Alzheimera lub z demencją naczyniopochodną. Jednakże średnie stężenia leku w osoczu pacjentów były zbliżone do tych u młodych, zdrowych ochotników.

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby stężenia donepezylu w osoczu w stanie stacjonarnym były zwiększone: średnie wartości AUC o 48% a średnie wartości  $C_{\max}$  o 39% (patrz punkt 4.2).

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Szeroko zakrojone badania na zwierzętach doświadczalnych wykazały, że substancja wywiera niewiele działań innych niż zamierzone działania farmakologiczne, czyli zgodne z działaniem cholinomimetycznym (patrz punkt 4.9). Donepezyl nie wykazuje działania mutagennego w badaniach mutacji komórek bakterii i ssaków. W badaniach *in vitro* obserwowano działania klastogenne w przypadku stężeń toksycznych dla komórek i ponad 3000 razy większych niż stężenia obserwowane u

ludzi w stanie stacjonarnym. W teście mikrojąderkowym *in vivo* u myszy nie obserwowano działań klastogennych ani genotoksycznych. W długoterminowych badaniach rakotwórczości nie stwierdzono działania onkogennego u szczurów ani myszy.

Chlorowodorek donepezylu nie ma wpływu na płodność szczurów, nie wykazywał też działania teratogennego u szczurów oraz królików, jednakże podawany ciężarnym szczurom w dawkach 50-krotnie większych niż dawki stosowane u ludzi wykazywał niewielki wpływ na częstość występowania porodów martwych płodów oraz wczesną przeżywalność młodych (patrz punkt 4.6).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń:

Mikrokrystaliczna celuloza

Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona

Magnezu stearynian

Otoczka:

Opadry Y-1-7000 White: hypromeloza , tytanu dwutlenek (E171), makrogol 400

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

28 lub 56 tabletek powlekanych w blistrach z OPA/Aluminium/PVC/Aluminium lub blistrach z PVC/PVdC/Aluminium umieszczonych w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EGIS PHARMACEUTICALS PLC.

1106 Budapeszt, Keresztúri út 30-38

Węgry

**8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

15814

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.07.2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENI LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

9.12.2016